

Untersuchungen der exkretorischen
Pankreasfunktion der Ratte
nach experimenteller Erzeugung einer akuten
Pankreatitis im Vergleich zur Normalratte

RAINER GEORG NIEMANN

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

Untersuchungen
der exkretorischen Pankreasfunktion der Ratte nach
experimenteller Erzeugung einer akuten Pankreatitis
im Vergleich zur Normalratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Rainer Georg Niemann
aus
Lindau/Bodensee

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1965

Inhaltsübersicht

Einleitung

Methodik

- A. Erzeugung der Pankreatitis
- B. Gewinnung von Sekret
 - 1. reiner Pankreassaft
 - 2. Mischsaft
 - 3. reine Galle
- C. Gewinnung von Homogenaten und Blutserum
- D. Fermentbestimmungen in Pankreassaft und Galle
- E. Fermentbestimmung in Homogenat und Serum

Ergebnisse

- I. nicht pankreatitische Normaltiere
 - A. Pankreassaft- und Gallensekretion
 - 1. Saftmenge
 - 2. Fermentwerte
 - a. im reinen Pankreassaft
 - b. in der Galle
 - c. im Mischsaft
 - B. Homogenate und Blutserum
- II. pankreatitische Tiere
 - A. Pathologische Anatomie des Pankreas
 - B. Pankreassaft- und Gallensekretion
 - 1. Saftmenge
 - 2. Fermentwerte (nur Mischsaft)
 - C. Fermentwerte in Homogenat und Blutserum
 - 1. Homogenat
 - 2. Blutserum

Diskussion

Zusammenfassung

Tabellarischer Anhang

Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Untersuchungen

der exkretorischen Pankreasfunktion der Ratte nach
experimenteller Erzeugung einer akuten Pankreatitis
im Vergleich zur Normalratte

Unter den Pankreasaaffektionen wird der seltenen akuten Pankreatitis bzw. Pankreasnekrose besonderes Interesse entgegen gebracht, da es sich bei dieser stürmisch verlaufenden Krankheit wohl um ein im menschlichen Körper einzig dastehendes Krankheitsgeschehen handelt. Wir stehen vor einer Selbstverdauung einer Drüse durch ihre eigenen Fermente. Das klinische Bild dieser Erkrankung ist weitgehendst abgegrenzt, die Ätiologie jedoch noch umstritten und teilweise ungeklärt. Zahlreiche Forscher des In- und Auslandes bemühen sich, der Lösung dieses Problems näher zu kommen, wobei Tierexperimente einen breiten Raum einnehmen. Als besonders geeignetes Versuchstier hat sich nach Henning und Heinkel (24), Debray (8), Forell (17) und anderen die Ratte erwiesen. Die Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis bereitet bei Ratten keine größeren Schwierigkeiten; laufende oder vergleichende Fermentuntersuchungen sind wesentlich müheloser, als an anderen Tieren durchführbar; zudem erfordert die Haltung der Ratten und das Experimentieren an ihnen wegen ihrer begrenzten Größe nur einen verhältnismäßig geringen Aufwand.

Es werden im Rahmen der Tierexperimente an Ratten zur Erforschung der akuten Pankreatitis verschiedene Wege beschritten. Doerr (6/10) und Becker (3-7) widmen sich z. B. vorwiegend der histologischen Untersuchung des Pankreas, nachdem sie auf verschiedene Weise Pankreatitiden experimentell imitiert hatten. Lokalisation und Art der jeweiligen Schädigung sollen im Vergleich mit den histologischen Befunden nach einer akuten Pankreatitis beim Menschen Aufschluß über das auslösende Agens der Erkrankung erbringen. Andere Forscher (z.B. Heinkel (23/24/27), Henning (24/27/28/29),

Schön (27/28/29), Forell (12/13/15-20)) nehmen Fermentuntersuchungen am homogenisierten Pankreas der Ratte nach Hervorrufen einer akuten Pankreatitis im Vergleich zum Normaltier vor, um über die Pathophysiologie dieser Erkrankung Erkenntnisse zu sammeln und um eventuell den Beginn des lawinenartig ablaufenden Selbstverdauungsgeschehens in Form von aktiven Proteasen zu finden. Letzteres ist bislang allerdings nicht gelungen. Überhaupt ergibt eine Betrachtung der Ergebnisse am Pankreashomogenat auch nach eigenen Versuchen nur wenig Aufschluß, da binnen der ersten 24 Stunden nach Erzeugung der Pankreatitis keine markanten Veränderungen im Fermentgehalt festzustellen sind, obwohl makroskopisch deutliche Veränderungen am Pankreas bereits innerhalb der ersten halben Stunde eingetreten sind. Erst nach 72 Stunden ergibt sich eine starke Verminderung des Fermentgehaltes des Pankreas. Die Untersuchungen am Pankreashomogenat müssen allerdings schon wegen der groben Methode des mechanischen Zerstörens der Struktur der Drüse als sehr problematisch angesehen werden. Angeregt durch eine Arbeit von Desnuelle (9) schien es uns daher sinnvoll, trotz des erforderlichen größeren Aufwandes an der Pankreassekretion vor und nach der Erzeugung einer Pankreatitis bei der Ratte zu erforschen, ob sich Veränderungen in der exkretorischen Pankreasfunktion als Antwort des Pankreas auf die Schädigung ergeben, und wenn ja, welches Ausmaß diese Veränderungen sowohl in der reinen Sekretion, als auch in der Pankreasfermentausschüttung annehmen. Unberücksichtigt mußte allerdings bei diesen Untersuchungen das kreislaufaktive Kallikrein (Frey, Kraut, Werle(21)) bleiben, dessen Vorstufe ja teilweise im exkretorischen Teil des Pankreas gebildet wird. Ebensowenig konnte auf den vermutlich auch bei der Ratte vorhandenen Kallikreininaktivator, den insbesondere Werle und Mitarb. (31-36) bei den verschiedensten Tieren untersucht und nachgewiesen haben, und dessen eventuelle Identität mit dem Trypsininhibitor der Ratte eingegangen werden.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse über Veränderungen in

der Verdauungsferment- und Trypsininhibitorkonzentrationen des Pankreassaftes mit den Fermentwerten in den dazugehörigen Pankreashomogenaten und den Fermentwerten im Blutserum ("Fermententgleisung" nach Katsch(26) siehe unten) von Normaltieren und experimentell pankreatitischen Ratten verspricht einigen Aufschluß über die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis.

Nach eingehender Beschreibung der zum Teil selbst entwickelten Methodik werden in Teil I der Ergebnisse die Fermentwerte besonders der Pankreassekretion, aber auch derjenigen im Homogenat und Blutserum bei den Normaltieren aufgezeigt, denen dann in Teil II die entsprechenden Werte der Tiere mit experimentell erzeugter Pankreatitis gegenübergestellt werden. Auch in Teil II steht die Untersuchung der Pankreassekretion im Vordergrund. Die abschließende Diskussion wird dann den Versuch bringen, in einer Gesamtschau der Ergebnisse von Teil I und II ein Bild der Pathophysiologie bei der akuten Pankreatitis zu entwerfen.

M e t h o d i k

Als Versuchstiere wurden männliche Albinoratten vom Stamme Sprague-Dawley von ca. 250-400g Gewicht verwandt. Die mit einer Einheitsdiät gefütterten Tiere wurden 24 Stunden vor dem operativen Eingriff nüchtern gesetzt; die Flüssigkeitsaufnahme wurde nicht eingeschränkt. Auf eine einigermaßen gleichmäßige Verteilung der verschiedengewichtigen Versuchstiere auf die einzelnen Versuchsserien wurde geachtet.

A. Erzeugung der Pankreatitis:

Wir injizierten Na-Taurocholatlösung (1%) in die Pankreasgänge, im Wesentlichen nach den Angaben von Heinkel (23), jedoch mit einigen Vereinfachungen. Im Folgenden sei das Vorgehen, wie es sich im Rahmen unserer Untersuchungen bewährt hat, ausführlicher geschildert:

Die Ratten werden mit Äther narkotisiert und in Rückenlage fixiert. Nach Desinfektion der Bauchseite mit Jodalkohol werden sie mittels eines Medianschnittes laparotomiert, vom processus ensiformis etwa 5 cm nach distal. Nach Durchtrennung der linea alba und des Peritoneums wird das bei der Ratte bewegliche Duodenum mit einer anatomischen Pinzette gefaßt und vorgelagert, worauf sich der Ductus choledochus als dünner, weißlich glasiger Strang im Pankreaskopfgewebe abzeichnet. Die Anatomie der Ratte, die mehrere Pankreasgänge in diesen Gallengang münden läßt, verlangt es, daß man diesen oberhalb seines Eintrittes in das Pankreasgewebe abklemmt, um einen Reflux der injizierten Flüssigkeit in die Leber zu verhindern. Deshalb verfolgen wir zunächst den Ductus choledochus in Richtung Leberpforte, stellen uns durch stumpfe Präparation den Gang oberhalb des Pankreasgewebes dar und klemmen ihn mit einer Dieffenbachklemme ab, die zum Schutz gegen Verletzungen des Ductus choledochus mit etwas Leukoplast gepolstert ist. Nun kann die Injektion in den distalen Teil des Ductus chole-

dochus und die Pankreasgänge vorgenommen werden. Wir durchstechen mit einer normalen Injektionskanüle Größe 14 die Duodenalwand ca 0,5 cm unterhalb und gegenüber der Papilla Vateri, der Einmündungsstelle des Choledochus in den Darm. Mit einiger Übung läßt sich unschwer der Gallengang mit der Kanülenspitze aufsuchen. Die Kanüle wird ca 2 cm weit im Gang vorgeschoben und dort mit zwei Fingern fixiert. Mittels einer an die Kanüle angeschlossenen 1ccm-Spritze kann die Injektion vorgenommen werden. Möglichst konstanter Injektionsdruck ist dabei anzustreben.

Nach der Injektion wird der Gallengang noch für ca 1/2 Minute mit zwei Fingern verschlossen, um ein Abfließen der injizierten Flüssigkeit zu verhindern. Hierauf entfernen wir auch die Choledochusabklemmung und nehmen den Verschluß der Bauchdecken in Schichten vor. Der Eingriff erfordert 10-15 Minuten.

Wir injizierten 0,6 ml einer 1%igen Na-Taurocholatlösung und 0,6 ml physiologische Kochsalzlösung zum Vergleich. Die Vorzügliche Eignung von Na-Taurocholat zur Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis ist von Heinkel (23), Forell (19) und anderen hervorgehoben worden. Die Wahl der Menge und der Konzentration der Lösung entsprang der Erfahrung aus Versuchen von Forell (19) und eigenen Versuchen. Es kam darauf an, lediglich eine nicht zu schwere Schädigung des Organes herbeizuführen, um nicht bei einer weitgehenden Destruktion der Drüse (z.B. durch Injektion von konzentrierterer Na-Taurocholatlösung) die Gewinnung von Sekret von vornherein unmöglich zu machen.

B. Gewinnung von Sekret:

Die Methode zur Gewinnung von Pankreassaft und Galle ist von uns selbst entwickelt worden und ist der von Debray (8) angegebenen Methode nur ähnlich.

Die pankreatitischen Ratten wurden nach einem Zeitraum von 45 Minuten, 24 Stunden und 72 Stunden nach Erzeugung der Pankreatitis zur Gewinnung von Pankreassaft und Galle erneut

laparotomiert. Zum Vergleich mit diesen wurde bei unvorbehandelten Normaltieren ebenfalls Galle und Pankreassekret abgenommen. Das Vorgehen ist zunächst dasselbe wie bei der Erzeugung der Pankreatitis bis zum Abklemmen des Ductus choledochus, welches hier nicht nötig ist. Lediglich verwenden wir eine andere, länger anhaltende Narkose, und zwar "Avertin"-Darmnarkose. Dabei hat sich eine Dosierung von 0,3-0,4 ml (je nach Gewicht des Tieres) einer 20%igen wässrigen Emulsion von Avertin bewährt, welche den zunächst mit Äther narkotisierten Ratten mittels eines Darmrohres in den Enddarm eingegeben wird. Bei den 45-Minuten-Tieren wurde die Erzeugung der Pankreatitis und die Gewinnung von Sekret in einem Arbeitsgang vorgenommen, indem gleich die Darmnarkose angewandt wurde. Das Verschließen der Bauchdecken entfiel in diesem Falle.

Das weitere Vorgehen gestaltet sich verschieden, je nachdem, ob reiner Pankreassaft, reine Galle oder Mischsaft gewonnen werden soll:

1. reiner Pankreassaft:

Der Ductus choledochus wird mit einer Ligatur nahe der Leberpforte abgebunden und der Gang oberhalb dieser Ligatur durchtrennt. Auf diese Weise wird der eventuell mehrere Stunden dauernde Gallerückstau in die Leber verhindert, der eine veränderte Reaktionslage des Organismus bewirken könnte. Die Galle wird aus dem Bauchraum abgetupft. Der distale Teil des Ductus choledochus wird unter Umgehung des Darmes mit einer Injektionskanüle Größe 14 unmittelbar punktiert, und zwar dicht über der Einmündung in das Duodenum. Die Kanüle wird im Gang etwa 0,5 cm vorgeschoben und dort mit einer Dieffenbachklemme fixiert. An die Kanüle wird ein ca 13 cm langes PVC-Schläuchlein von einem lichten Durchmesser von 0,7 mm angeschlossen.

2. Mischsaft:

Das Abbinden und Durchtrennen des Ductus choledochus unterbleibt. Ansonsten dasselbe Vorgehen wie bei der Gewinnung von reinem Pankreassaft.

3. reine Galle:

Die Punktion des Ductus choledochus erfolgt weiter leberwärts. Die Kanüle wird bis über die Stelle vorgeschoben, an der der Ductus in das Pankreasgewebe eintritt, und dort fixiert.

Sofort nach der Punktion des Ganges wird den Tieren in die Schwanzvene das jeweilige Stimulans injiziert. Wir verwandten sowohl Cecekin (welches Pankreozymin und Sekretin enthält) als auch Sekretin (beides von Fa. Vitrum, Stockholm), jeweils in Dosen von 15 E (in 1,5 ml physiologischer Na-Cl gelöst). Bei der Gewinnung reinen Pankreassaftes wurde diese Dosis zweimal injiziert. (Sekretin (1) und Pankreozymin (22) sind bekanntlich Gewebshormone, die in der Duodenalschleimhaut gebildet werden und die exkretorische Pankreasfunktion stimulieren).

Den pankreatitischen Tieren wurde kein reiner Pankreassaft abgenommen, da wegen der geringen Saftmenge sich diese Methode als zu aufwendig erwiesen hatte. Es wurde zunächst mit 15 E Cecekin oder Sekretin Mischsaft und anschließend nach Höherschieben der Kanüle Galle gewonnen nach nochmaligem Reiz mit 15 E desselben Stimulans. Das Sekret wird jeweils in einem Reagenzglas aufgefangen und nach Beendigung des Versuches bis zur Fermentbestimmung eisgekühlt aufbewahrt. Das Abnehmen von Sekreten erfordert meist bis zu drei Stunden.

C. Homogenate und Blutserum:

Nach Beendigung der Sekretabnahme werden die Tiere getötet durch Eröffnen des Brustraumes (Pneumothorax). Dabei wird durch Punktion des noch schlagenden Herzens Blut für die Fermentbestimmungen im Serum gewonnen. Nach Entbluten des Tieres wird das Pankreas so sorgfältig wie möglich excidiert und mit Tyrodelösung im "Ultraturrax" homogenisiert. Die Gesamthomogenatmenge wird konstant mit Tyrodelösung auf jeweils 20 ml gebracht.

D. Fermentbestimmungen in Pankreassaft und Galle:

Im reinen Pankreassaft und im Mischsaft wurden an Fermen-

ten bestimmt:

1. der Trypsinogengehalt: um das Trypsinogen nachweisen zu können, muß erst seine Aktivierung zu Trypsin mittels Entero-kinase vorgenommen werden. Die Bestimmung des Trypsins erfolgte dann nach der von Schön und Mitarb. (29) angegebenen Modifikation der Methode von Bratton-Marshall (2) wobei als Substrat N-benzoyl-dl-arginin-beta-naphthylamid hydrochlorid, und als Farbreagenz N-(1-naphthyl)-äthylendiamid-dihydrochlorid verwandt wurde. Die Trypsinogenmenge wird angegeben in gamma Trypsinaktivität pro ml Saft. Die anfangs durchgeführte Bestimmung freien Trypsins erfolgte nach derselben Methode (ohne Enterokinasezugabe).

2. der Trypsininhibitorgehalt: hierbei wird kristallines Trypsin (Fa. Worthington USA) in bestimmter Menge zum Sekretansatz hinzugegeben, 10 Minuten bei 37 Grad Celsius mit diesem vorinkubiert und die verbleibende Restaktivität nach der oben angeführten Methode gemessen. Die hinzugefügte Trypsinmenge beträgt 100 gamma, die in 1 ml Aqua dest. gelöst ist. Die festgestellte Minderung der trypstischen Aktivität wird in gamma Trypsinhemmung pro ml Saft angegeben. Bei jeder Versuchsreihe wird der 100 gamma Trypsinleerwert mit den übrigen Ansätzen 10 Minuten bei 37 Grad C vorinkubiert und bestimmt.

Die Trypsininhibitorbestimmung stieß insofern auf Schwierigkeiten, als der Inhibitorgehalt des Rattenpankreas-saftes im Gegensatz zu dem im menschlichen Pankreassekret (Forell und Stahlheber (20)) bei Verwendung unverdünnten Saftes bei steigender Ansatzmenge sich nicht stöchiometrisch vermehrte, obwohl nur etwa 50 % der vorgelegten Trypsinmenge inhibiert waren. Vermutlich ist dafür die hohe Konzentration des Trypsinogens im Rattenpankreassaft verantwortlich zu machen. Dieses wird ja (siehe auch unten) durch das zugegebene aktive Trypsin seinerseits zu Trypsin aktiviert und dürfte unseren Ausgangswert von 100 gamma verändern. Um diesen Störfaktor zu umgehen, werden bei der Bestimmung des Trypsininhibitorgehaltes in menschlichem Pankreassaft nach Forell und Stahlheber(20)

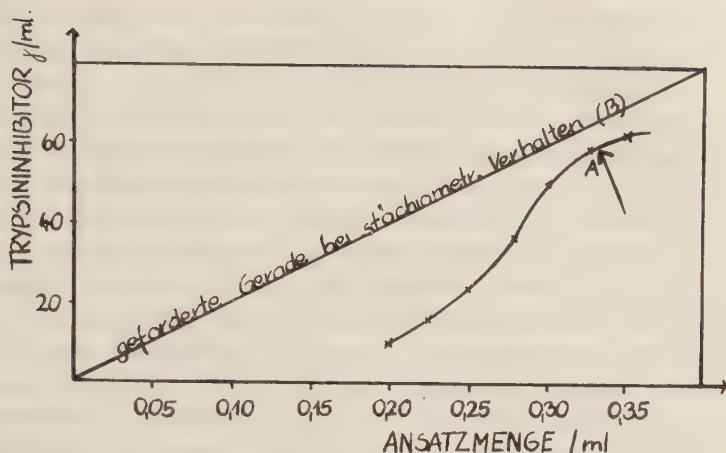


Abb.1 Beispiel einer Versuchsreihe mit steigenden Ansatzmengen zur Bestimmung des Trypsininhibitors in graphischer Darstellung (gemessene Gamma Inhibitor bei steigender Ansatzmenge). Erklärung siehe Text.

auch gekochte Säfte zum Nachweis verwandt (Denaturierung des Trypsinogens, um seine Aktivierung zu Trypsin und damit seine störende Wirkung auf den Inhibitornachweis auszuschalten). Ein solches Vorgehen beim Rattenpankreasassatz war jedoch wegen der geringen Saftmengen technisch unmöglich.

Erst eine geeignete Verdünnung ungekochten Saftes (1:10 mit H_2O) ergab mit steigender Ansatzmenge eine steigende Inhibitormenge. Dieser Anstieg verhielt sich jedoch auch nicht stöchiometrisch zur Ansatzmenge, sondern die Werte einer Ansatzreihe ergaben bei graphischer Darstellung (gamma Inhibitor bei steigender Ansatzmenge) immer einen Kurvenverlauf, der in der Form bei jedem der bestimmten Säfte unserem Beispiel (Abb.1) entsprach. Offenbar ist also zum richtigen Erfassen des Trypsininhibitors ein bestimmtes Mengenverhältnis des Inhibitors zu den vorgelegten 100 gamma kristallinen Trypsins vonnöten

und zwar ca 40-70 gamma Inhibitor zu 100 gamma Trypsin. Unterhalb dieser Inhibitormenge entzieht sich der Inhibitor unserem Nachweis, und oberhalb dieser 70 gamma kann aus methodischen Gründen der Inhibitor nicht mehr in vollem Maße nachgewiesen werden. Wir müssen also annehmen, nur in dem angegebenen Bereich von 40-70 gamma annähernd den wirklichen Inhibitorgehalt zu erfassen und haben uns entschlossen, denjenigen gemessenen Inhibitorwert (Punkt A in Abb.1) zu verwenden, der der geforderten Geraden bei stöchiometrischem Verhalten der Inhibitormenge bei steigender Ansatzmenge (B in Abb.1) am nächsten kommt.

Wir sind uns der Unzulänglichkeit dieses Verfahrens voll bewußt, glauben aber, da wir mit allen Sekreten gleich vorgehen, die auf diese Weise ermittelten Inhibitorwerte untereinander vergleichen zu können. Unsere Ergebnisse sind wegen der Unsicherheit der Bestimmungsmethode natürlich mit Vorbehalt zu betrachten. Es wurde also bei jedem zu bestimmenden Sekret eine Versuchsreihe mit steigenden Ansatzmengen von 0,20 - 0,35 ml in 0,025-ml-Schritten des 1:10 verdünnten Saftes erstellt, uns anschließend der geeignetste der gemessenen Inhibitorwerte errechnet. Es gelang allerdings nicht immer, mit den Versuchsreihen von 0,20-0,35 ml Ansatz den geeigneten Bereich im resultierenden Kurvenverlauf (Abb.1) zu erfassen, da bei extrem niedrigem oder hohem Inhibitorgehalt der gesamte Kurvenverlauf sich nach rechts oder links verschob und Punkt A so außerhalb unseres Bereiches zu liegen kommen konnte. Wir mußten dann den höchsten gemessenen Inhibitorwert für unsere Ergebnisse heranziehen, welcher natürlich nicht den nach unserer Methodik vollen Inhibitorwert wiedergibt. Die Durchschnittswerte der Trypsininhibitormengen sind folglich geringfügig höher anzusetzen.

3. Diastase nach Schön (29): die Diastaseaktivität wird durch die in 15 Minuten bei 37°C aus Stärke freigesetzte Maltosemenge in gr pro ml Pankreassaft bestimmt.

4. Lipase nach Schön (29): die Lipaseaktivität wird angegeben

in mg beta-Naphthol, das bei 37°C in 30 Minuten aus Naphthyl-oleat von 1 ml Pankreassaft freigesetzt wird.

Bei der Galle wurde ebenfalls Diastase und Lipase nach Schön (29) und anfangs auch der Trypsinogengehalt bestimmt, um zu kontrollieren, ob die Galle durch zugeflossenen Pankreassaft verunreinigt und damit für unsere Bestimmungen unbrauchbar wurde. Ferner wurde der Inhibitorgehalt der Galle nach der oben beschriebenen Methode ermittelt, ebenfalls mit einer Versuchsreihe mit steigenden Ansatzmengen der 1:10 verdünnten Galle, um zum Vergleich dieselben Voraussetzungen zu schaffen.

Der Bilirubingehalt der Galle wie auch des Mischsaftes wurde nach der Methode von Jendrassik (25) bestimmt, um daraus den Gehalt des Mischsaftes an reinem Pankreassaft zu errechnen.

E. Fermentbestimmung in Homogenat und Serum:

Im Pankreashomogenat ermittelten wir den Trypsinogengehalt (siehe oben), angegeben in Gamma pro Pankreas und im weiteren Verlauf der Untersuchungen auch die Diastase nach Somogyi (30) in der Modifikation von Heinkel (24). Die Diastaseaktivität ist hier gegeben durch die Menge Glucose in gr, die durch die vorhandenen 20 ml Homogenat in 15 Minuten aus Stärke freigesetzt wird.

Im Blutserum wurde der Trypsininhibitorgehalt bestimmt (angegeben in gamma/ml) nach der oben beschriebenen Methode, jedoch im unverdünnten Serum mit der konstanten Ansatzmenge von 0,025 ml. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde auch hier der Diastasegehalt nach Somogyi (30) (Modifikation von Heinkel (24)) ermittelt. Serumdiastase ist angegeben in mg Glucose, die pro ml Serum in 15 Minuten aus Stärke gewonnen werden.

E r g e b n i s s e

I. Untersuchungen der exkretorischen Pankreasfunktion der Normaltiere.

Um die Pathophysiologie der Pankreassekretion von Tieren mit experimentell erzeugter Pankreatitis erfassen zu können, erschien es uns sinnvoll, zunächst die exkretorische Pankreasfunktion der Normalratte zu studieren. Dabei war es unvermeidlich, auch die Galle der Ratte zu untersuchen, da, wie oben beschrieben, die anatomischen Gegebenheiten eine Mischung von Pankreassaft und Galle vor dem Eintritt in das Duodenum bewirken. Es wurde also nach Stimulierung sowohl der reine Pankreassaft und die Galle als auch der Mischsaft, bestehend aus Galle und Pankreassaft, auf ihren Fermentgehalt und die geflossene Sekretmenge pro Zeiteinheit untersucht. Um eine maximale Stimulierung des Pankreas zu erreichen, wurde eine Höchstdosis von 15 E Cecekin - das entspricht etwa 50 E pro kg Körpergewicht der Ratte - intravenös injiziert. Da jedoch vermutlich wegen der hohen Trypsinogenkonzentration nach Cecekin die Inhibitorbestimmung keine brauchbaren Ergebnisse zeigte (siehe unten), wurden Tiere mit 15 E Sekretin stimuliert, woraufhin wegen der nach Sekretinreiz weniger hohen Trypsinogenausscheidung eine Trypsininhibitorbestimmung im Pankreassaft möglich wurde.

A. Pankreassaft- und Gallensekretion:

Die angefertigten Versuchserien umfassen:

- 5 reine Pankreassäfte nach Cecekin
- 11 reine Pankreassäfte nach Sekretin
- 16 Mischsäfte nach Cecekin
- 17 Mischsäfte nach Sekretin
- 12 Gallen nach Cecekin
- 10 Gallen nach Sekretin

1. Saftmenge:

Die Menge der Sekretausscheidung ist von vielen für uns unkontrollierbaren Faktoren abhängig und differiert deshalb zwischen den einzelnen Versuchstieren stark. Wir konnten bestenfalls Anhaltspunkte für die Menge der Sekretausscheidung gewinnen. Die Ergebnisse sind folgende:

Reiner Pankreassaft wurde im Durchschnitt bei einem komplikationslosen Sekretionsverlauf nach Sekretin wie auch nach Cecekin ca 0,1 ml pro Stunde sezerniert, beim Mischsaft war ca 1 ml pro Stunde zu erhalten und bei der Galle ca 0,6 ml pro Stunde.

Da diese abgeschätzten Werte nur mit größtem Vorbehalt aufgenommen werden können, erschien es uns vorteilhaft, an-

	Galle	Mischsaft
nach Cecekin	13,6	7,1
nach Sekretin	16,9	8,9

Tab.1 Durchschnittsbilirubinwerte in Gallen und Mischsäften von Normaltieren in mg%

hand der Bilirubinkonzentrationen der Galle und des Mischsaftes (Tab.1) beim gleichen Versuchstier wenigstens den prozentualen Gehalt

des Mischsaftes an reinem Pankreassaft zu ermitteln. Es sei hier gestattet, auf den Bilirubingehalt von Galle und Mischsaft überhaupt einzugehen.

Da die Ratte keine Gallenblase besitzt, in der Galle konzentriert werden könnte, dürfen wir mit einer während unserer ca 3 stündigen Versuchsdauer kaum veränderlichen Bilirubinkonzentration der Galle rechnen. Der Bilirubingehalt der Galle aller Tiere, also auch der pankreatitischen, liegt im Durchschnitt nach Cecekinreiz bei 13,6 mg% (50 Tiere), nach Sekretinreiz bei 16,9 mg% (42 Tiere). Dabei zeigen die Tiere untereinander enorme Verschiedenheiten (von 4,2 mg% bis 52,4 mg%)(siehe tabellarischer Anhang, Tab.C und D), sodaß

der Unterschied zwischen dem Bilirubingehalt nach Sekretin und Cecekin von nur 3,3 mg% uns noch keine Aussage gestattet über die unterschiedliche Wirkung der beiden Stimulantien auf die Leberfunktion.

Der Bilirubingehalt der Mischsäfte nach Cecekin ergibt im Durchschnitt von 14 Tieren 7,1 mg% mit einer Schwankung von 2,1 - 25,2 mg%, der Gehalt nach Sekretin ergibt im Durchschnitt von 8 Tieren 8,9 mg% (Extremwerte 3,8 - 15,3 mg%). Aus dem Bilirubingehalt der Gallen und der Mischsäfte errechnet sich ein prozentualer Anteil von 47,8 % reinen Pankreassaftes am Mischsaft nach Cecekinreiz, nach Sekretinreiz ein solcher von 47,3 %.

Berücksichtigt man die große Schwankungsbreite der Bilirubinwerte der einzelnen Tiere, so muß man doch mit einem 40-50%igen Anteil reinen Pankreassaftes an Mischsaft nach maximaler Stimulierung der Drüse mit Cecekin oder Sekretin rechnen. Der eklatante Unterschied dieser 40-50 % gegenüber den ca 10 %, die sich aus den geflossenen Saftmengen (reiner Pankreassaft zu Mischsaft) ergeben würden, dürfte darin seine Erklärung finden, daß der Galle beim Durchfließen des Pankreas eine gewisse Sogwirkung auf das Pankreassekret zukommt, die natürlich bei der Gewinnung reinen Pankreassaftes wegen der Ableitung der Galle (siehe oben) wegfällt. Errechnet man den prozentualen Anteil von reinem Pankreassaft am Mischsaft aus den pro Stunde geflossenen Gallen- und Mischsaftmengen, so entspricht der gefundene Wert von 40 % schon eher den aus den Bilirubinkonzentrationen ermittelten Mengen.

2. Fermentwerte:

a. der reine Pankreassaft: da das reine Pankreassekret, das ohne Gallebeimengung farblos und wasserklar ist, trotz maximaler Stimulierung nur in sehr geringen Mengen zu erhalten war (bis ca 0,3 ml während drei-stündiger Versuchsdauer), konnten pro Versuchstier nur höchstens drei verschiedene Ansätze zur Fermentbestimmung erstellt werden. Diese Methode erwies sich als zu aufwendig und wurde bald fallen gelassen,

C E C E K I N			
Nr.	aktives Trypsin in gamma/ml	Trypsinogen in gamma/ml	Trypsininhibitor in gamma/ml
47	-	3760	-
48	-0-	3840	-
49	-	-	0/+1500 (Aktiv.)
50	-	3760	0/+1180 (Aktiv.)
52	-0-	3440	0/+ 620 (Aktiv.)
MW	0	3700	0
S E K R E T I N			
43	-0-	1700	-
44	-	1320	-
60	-	1000	-
61	-	3440	-
62	-	2230	-
64	-	2020	-
x	-	2440	4060
79	-	1880	5000
80	-	2880	-
81	-	2540	-
82	-	1720	5000
MW	0	2110	4690

Tab.2 Fermentwerte von reinem Pankreassaft nach Cecekin und Sekretin.

weshalb nur lückenhafte Tabellen bestehen, die jedoch bereits Anhaltspunkte zu vermitteln imstande sind (Tab.2). Auf die Bestimmung von Diastase und Lipase wurde ganz verzichtet.

Tabelle 2 läßt erkennen, daß aktives Trypsin im reinen Pankreassaft nicht nachweisbar ist. Dies entspricht unseren Erwartungen, da ja beim gesunden Versuchstier, bzw. beim Menschen, erst im Duodenum durch die dort vorhandene Enterokinase eine Umwandlung der Trypsinvorstufe Trypsinogen in Trypsin erfolgen soll. (siehe Lehrbücher der Physiologie). Bei den

Trypsinogenwerten bemerken wir nach Cecekinreiz deutlich höhere Werte als nach Sekretin. Hier deutet sich die spezifische Wirkung des Pankreozymins (Dreiling, Janowitz (11)), das ja den Hauptbestandteil des Cecekin darstellt, an, welche in einer Förderung der ekbolischen Pankreasfunktion, d.h. vermehrter Fermentbereitstellung und -ausschüttung, besteht. Dem Sekretin kommt dagegen in erster Linie eine fördernde Wirkung auf die hydrokinetische Pankreasfunktion zu (11). Diese hydrokinetische Funktion umfaßt nicht nur die reine Flüssigkeitssekretion, sondern auch die Ausschüttung von Bicarbonat und anderen Ionen (von uns nicht bestimmt) und von Trypsininhibitor. Bei dem von uns als Trypsininhibitor bezeichneten Wirkstoff handelt es sich nach ergänzenden Untersuchungen allerdings neben dem wirklichen Inhibitor hauptsächlich um ein trypsinzerstörendes Prinzip, das Trypsin enzymatisch abbaut. Eine Unterscheidung zwischen diesem und dem wirklichen Inhibitor ist uns noch nicht möglich. Diese mangelhafte Methodik verbietet uns, an unsere Trypsininhibitorwerte weitergehende Betrachtungen und Folgerungen anzuknüpfen.

Auch der bedeutende Unterschied unserer Inhibitorwerte im Vergleich von Cecekin und Sekretin (0 gamma/ml nach Cecekin, 4000-5000 gamma/ml nach Sekretin) dürfte nicht allein auf einem so deutlichen Wirkungsunterschied der beiden Stimulantien beruhen, sondern primär in der nicht ausreichenden Methodik seine Erklärung finden, insofern, als höchstwahrscheinlich der hohe Trypsinogengehalt des Pankreassaftes nach Cecekin als Störfaktor bei der Bestimmung des Inhibitors wirkt. Oberhalb eines bestimmten Verhältnisses von Trypsinogen zu Inhibitor wird offenbar das Trypsinogen durch das beim Nachweis hinzugegebene kristalline Trypsin seinerseits zu Trypsin aktiviert und es erscheint als Resultat dann nicht etwa eine Inhibierung der vorgelegten 100 gamma Trypsin, sondern eher noch eine Vermehrung dieses Trypsins, eine meßbare Aktivierung (siehe Tab.2, Inhibitor nach Cecekinreiz).

Das Auftreten von aktivem Trypsin über die vorgelegten 100 gamma kristallinen Trypsins hinaus beweist erneut, daß in

vivo Trypsinogen durch Trypsin aktiviert wird (31).

b. reine Galle: In der reinen Galle ließen sich, wie zu erwarten war, keine Verdauungsfermente oder deren Vorstufen

Nr.	Trypsinogen in gamma/ml	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml
27	0	0	0
33	0	0	0
55	0	0	0
75	0	0	0
78	0	0	0
83	0	0	0
88	0	0	0
99	0	0	0

Tab.3 Pankreasfermente in der Galle von Normaltieren. (Einige Beispiele)

(Trypsinogen, Diastase, Lipase) nachweisen (Tab.3).

Jedoch ermittelten wir einen nicht unbeträchtlichen Gehalt an Trypsininhibitor (siehe tabell. Anhang, Tab. C und D), der im Durch-

schnitt sowohl nach Cecekin wie nach Sekretin bei 1400 gamma/ml Galle lag (1360 gamma nach Cecekin und 1403 gamma nach Sekretin) und in Extremwerten zwischen 300 gamma/ml und 2550 gamma/ml schwankte (siehe Abb.2) Dabei wurden alle Gallen, also

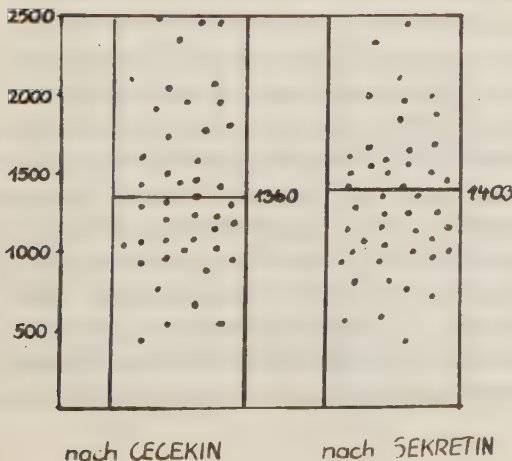


Abb.2

Der Trypsininhibitorgehalt der Gallen nach Cecekin- und Sekretinreiz. (Gamma/ml)

auch die der pankreatitischen Tiere, berücksichtigt, da sich im Laufe der Versuche herausstellte, daß die Leberfunktion durch die experimentelle Pankreatitis erwartungsgemäß nicht beeinflußt wurde (siehe pankreatitische Tiere und tabellarischer Anhang, Tab. C und D).

c. der Mischsaft: wie aus Tabelle 4 und dem tabellarischen Anhang, Tab. A und B ersichtlich, liegt der Trypsinogengehalt

	Trypsinogen in gamma/ml	Trypsininhibitor in gamma/ml	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml
nach Cecekin	2366	(1330)	6,7	1236
nach Sekretin	523	2586	4,8	320

Tab.4 Durchschnittswerte der Fermente im Mischsaft.

nach Cecekin im Durchschnitt bei 2366 gamma/ml, nach Sekretin bei nur 523 gamma/ml; der Diastasegehalt bei 6,7 g/ml nach Cecekin und bei 4,8 g/ml nach Sekretin; der Lipasegehalt bei 1236 mg/ml nach Cecekin und bei 320 mg/ml nach Sekretin (Durchschnittswerte).

Hier offenbart sich ganz deutlich der oben beschriebene Unterschied in der Pankreozymin- und Sekretineinwirkung (11), der sich bereits in den Fermentwerten der reinen Pankreassaft- andeutete: Die Trypsininhibitorwerte nach Cecekinreiz sind auch hier nicht imstande, ein Bild von den wirklich vorhandenen Mengen zu vermitteln. Es fällt auf, daß, je geringer die Trypsinogenkonzentration ist (siehe tabellarischer Anhang Tab. A), umsomehr Inhibitor nachweisbar wird. Dies spricht unseres Erachtens wieder dafür, daß der Trypsininhibitor nach Cecekin, abgesehen davon, daß er ohnehin niedriger als nach Sekretinreiz liegen dürfte, hauptsächlich wegen der hohen Trypsinogen-

mengen auf Cecekinreiz hin sich unserem Nachweis entzieht. Offenbar kommt es allerdings nicht nur auf ein bestimmtes Verhältnis Trypsinogen zu Inhibitor an, unterhalb dessen ein Nachweis erst möglich wird (siehe oben). Dieses Verhältnis hat sich ja im Mischsaft durch Zugabe von Galle zum reinen Pankreassaft nicht verändert; sondern es kommt augenscheinlich auch auf die absolute Trypsinogenkonzentration im Saft an. Erst unterhalb einer bestimmten Menge Trypsinogen im Ansatz wird der Inhibitor für uns erfaßbar. Diese Trypsinogenmenge scheint bei den Fermentwerten nach Sekretinreiz nicht überschritten zu werden (Trypsinogen bis maximal 1500 gamma/ml). Das Bild der entsprechenden nachgewiesenen Inhibitorwerte läuft hier dem Bilde der Trypsinogenwerte einigermaßen parallel, d.h.: einem höheren Trypsinogengehalt eines Saftes entspricht auch ein höherer Trypsininhibitorgehalt gegenüber einem vergleichbaren niedrigeren Wertepaar. Wir neigen dazu, anzunehmen, daß ein solches Verhältnis von Trypsinogen zu Inhibitor (wie es nach Sekretinreiz nachweisbar ist) am ehesten imstande ist, ein Bild von den physiologischen Verhältnissen im Pankreassaft zu geben.

B. Homogenate und Blutserum:

Um eine Basis zu schaffen für den Vergleich mit den Tieren mit experimentell erzeugter Pankreatitis, stellen wir hier die Normalfermentwerte in Pankreashomogenat und Blutserum der vergleichbaren Tiere dar, die sich im Laufe unserer Untersuchungen ergeben haben. Tabelle 5 befaßt sich mit den Normalwerten des Homogenates. Die Pankreasgewichte sind nach Cecekin erwartungsgemäß dieselben, wie nach Sekretin. Die vermehrte Fermentausschüttung nach Cecekin ist natürlich nicht in dieser Größenordnung (gr) erfaßbar. Immerhin ist das Pankreas nach der stärkeren Stimulierung auf die Fermentausscheidung seitens Cecekin nach dem Versuch an Fermenten stärker verarmt, als nach Sekretinreiz. Dies äußert sich in den Trypsinogen- wie auch den Diastasewerten. Beide liegen nach Sekretin ca um 50% höher als nach Cecekin.

	Trypsinogen in gamma/Pankreas		Pankreasgewicht Durchschnitt
	Durchschnitt	schwankend zw.	
nach Cecekin	7400 14 Tiere	5000-10000	1,26 gr nach Cecekin
nach Sekretin	10400 13 Tiere	5800-15800	
	Diastase in gr/Pankreas		Pankreasgewicht Durchschnitt
	Durchschnitt	schwankend zw.	
nach Cecekin	110,67 3 Tiere	64,48-171,52	1,27 gr nach Sekretin
nach Sekretin	167,33 6 Tiere	64,64-352,80	

Tab.5 Normalfermentwerte im Homogenat

Tabelle 6 zeigt uns die Normalwerte im Blutserum. Es kommt durch das Manipulieren am Pankreas und durch die Stimu-

	Trypsininhibitor in gamma/ml		Diastase in mg/ml	
	Durchschn.	schwankend zwischen	Durchschn.	schwankend zwischen
nach Cecekin	1400 10 Tiere	880-1960	42,9 4 Tiere	33,2-45,4
nach Sekretin	1600 9 Tiere	760-2360	36,1 7 Tiere	28,8-48,0

Tab. 6 Normalfermentwerte im Blutserum

lierung der Drüse bereits zu einer leichten "Fermententgleisung" ins Blut, die uns nach Stimulierung mit dem stärker wirkenden Cecekin geringfügig stärker ausgeprägt erscheint. Der Unterschied im Trypsininhibitorgehalt ist zu gering, um bei der großen Schwankung der einzelnen Werte etwas über eine unterschiedliche Wirkung der beiden angewandten Stimulantien aussagen zu können.

II. Untersuchung der exkretorischen Pankreasfunktion der Ratte nach experimenteller Erzeugung einer akuten Pankreatitis.

Um das Bild nicht zu verwirren, beschränkten wir uns bei der Erzeugung der Pankreatitis auf eine einheitliche Dosis von 0,6 ml 1%igen Natrium-Taurocholates, welches in die Pankreasgänge injiziert wurde. Nach 45 Minuten bzw. 24 Stunden oder nach 72 Stunden erfolgte Stimulierung des Pankreas mit Cecekin, um Pankreassekret zur Fermentuntersuchung zu gewinnen. Bei der Stimulierung der Drüse mittels Sekretinreiz, welcher (siehe oben) hauptsächlich zum Erfassen des Trypsininhibitors im Pankreassaft angewandt wurde, erfolgte die Sekretuntersuchung nur 45 Minuten und 72 Stunden nach Erzeugung der Pankreatitis.

Da bereits das Manipulieren am Pankreas beim Setzen der Pankreatitis Veränderungen in der Sekretion bewirkt und jede in das Pankreas injizierte Flüssigkeitsmenge allein schon imstande ist, eine Reizung der Drüse bis zur Pankreatitis hervorzurufen (Forell (19)), stellten wir Vergleichsreihen mit Tieren her, denen 0,6 ml Na-Cl-Lösung (0,9%ig) in die Pankreasgänge eingespritzt wurde und die im Übrigen unter den gleichen Bedingungen weiterbehandelt wurden, wie die Na-Taurocholattiere. Auf diese Weise hofften wir Aufschluß zu erlangen über die spezifische Taurocholatswirkung im Pankreas, welche in unseren Versuchen ja einen Gallereflux reproduzieren soll. Es wurden Versuchsserien von je 10 Tieren erstellt (ohne Normaltiere insges. 10 Serien = 100 Tiere) und von diesen Misch-

saft und Galle gewonnen.

A. Pathologische Anatomie des Pankreas:

Nach 45 Minuten zeigten sowohl die Na-Taurocholat-Tiere, wie auch die NaCl-Tiere das glasige Zoepffelsche Ödem des Pankreas, jedoch bei den NaCl-Tieren in wesentlich geringerem Ausmaß (siehe Tabelle 7, Pankreasdurchschnittsgewichte in gr.).

	Normal-tiere	45 Minuten		24 Std.		72 Std.	
		NaTaurocholat	NaCl	Tauro.	NaCl	Tauro.	NaCl
nach Cecekin	1,26	2,71	1,53	1,64	1,56	1,28	1,31
nach Sekretin	1,27	2,42	1,50	-	-	1,38	1,41

Tab.7 Pankreasdurchschnittsgewichte in gr

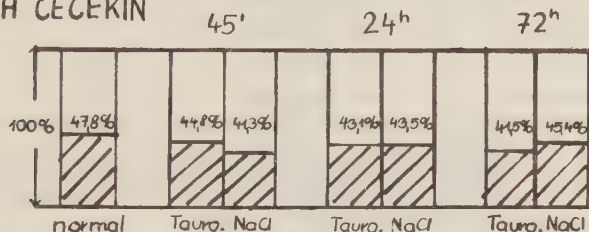
Diese Ödem hat sich nach 24 Std. schon weitgehend zurückgebildet, geringgradigere Ödeme sind immer noch feststellbar besonders bei den Na-Taurocholat-Tieren. Nach Ablauf von 72 Stunden waren meist keine Pankreasödeme mehr makroskopisch feststellbar, eher imponierten einige Bauchspeicheldrüsen von Na-Taurocholat-Tieren als leicht geschrumpft. Aszites, Haemorrhagien, Fettgewebsnekrosen etc. waren bei der geringen Na-Taurocholat-Konzentration so gut wie nicht anzutreffen.

B. Pankreassaft- und Gallensekretion:

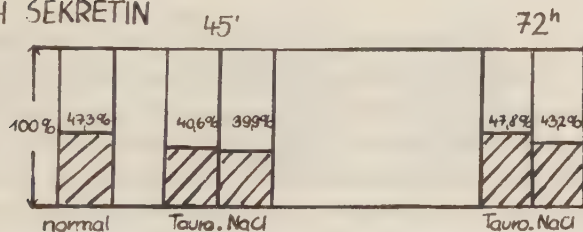
1. Saftmenge: Die geflossene Saftmenge erschien uns selbst bei den Na-Taurocholat-Tieren nur unwesentlich gemindert, was durch den Vergleich der Bilirubinwerte von Galle und Misch-

saft bestätigt wurde (siehe Abb.3). Es findet sich hier nur

NACH CECEKIN



NACH SEKRETIN



□ Galle

▨ reiner Pankreassaft

Abb.3

Prozentualer Anteil von reinem Pankreassaft am Mischsaft nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis.

ein geringprozentiger Abfall der Menge des reinen Pankreassaftes am Mischsaft; die Pankreassaftsekretion dürfte also so gut wie erhalten geblieben sein.

2. Verdauungsferment- und Trypsininhibitorwerte im Pankreasmischsaft:

Aktives Trypsin, dessen Bestimmung wir anfangs durchführten, konnten wir in keinem der untersuchten Pankreassäfte von pankreatitischen Ratten nachweisen (Tabelle 8). Deshalb setzten wir diese Bestimmung bald aus unserem Programm ab. Abb.4. und 5. (S.27) zeigen die Trypsinogen-, Lipase-, Diastase-, und Trypsininhibitor-durchschnittswerte nach Cecekin- und Sekretinreiz.

Nr.	Stimulierung	nach Erzeugung der Pankreatitis	Trypsin
22	Sekretin	45 Minuten	0
16	Sekretin	24 Stunden	0
34	Cecekin	45 Minuten	0
124	Cecekin	24 Stunden	0

Tab.8 Freies Trypsin im Mischsaft der pankreati-
tischen Ratte in gamma/ml (Na-Taurocholat)
(einige Beispiele)

Wie oben bereits mehrmals betont wurde sind die Konzentrationen der Verdauungsfermente im Pankreassaft nach Cecekinstimulierung der Drüse wesentlich höher als nach Sekretinreiz, und aus diesem Grunde zu vergleichenden Untersuchungen besser geeignet. Der Trypsininhibitor jedoch kann in seinen Mengenverhältnissen vorteilhafter nach Sekretinstimulierung des Pankreas beurteilt werden (siehe oben). Es sei daher gestattet, zunächst die Durchschnittswerte von Trypsinogen, Lipase und Diastase nach Cecekinreiz (Abb.4) und die Durchschnittswerte des Trypsininhibitors nach Sekretinreiz (Abb.5) einer gemeinsamen Betrachtung zu unterziehen, um das Wesentliche der Veränderungen nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis im Vergleich von Normaltieren, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren klarer herausstellen zu können.

Wir sehen also in Abb.4, daß 45 Minuten nach Erzeugung der experimentellen Pankreatitis die Sekretion von Verdauungsfermenten bei den mit Na-Taurocholat behandelten Tieren so gut wie vollkommen sistiert, während bei den mit NaCl behandelten Tieren im Durchschnitt nur eine Verminderung der Fermentmengen erfolgte. Aus dem tabellarischen Anhang, Tab.A und B, ist ersichtlich, daß die NaCl-Tiere sehr unterschiedlich reagierten auf die Injektion in den Ductus choledochus: während die einen fast den Normaltieren entsprachen, zeigten

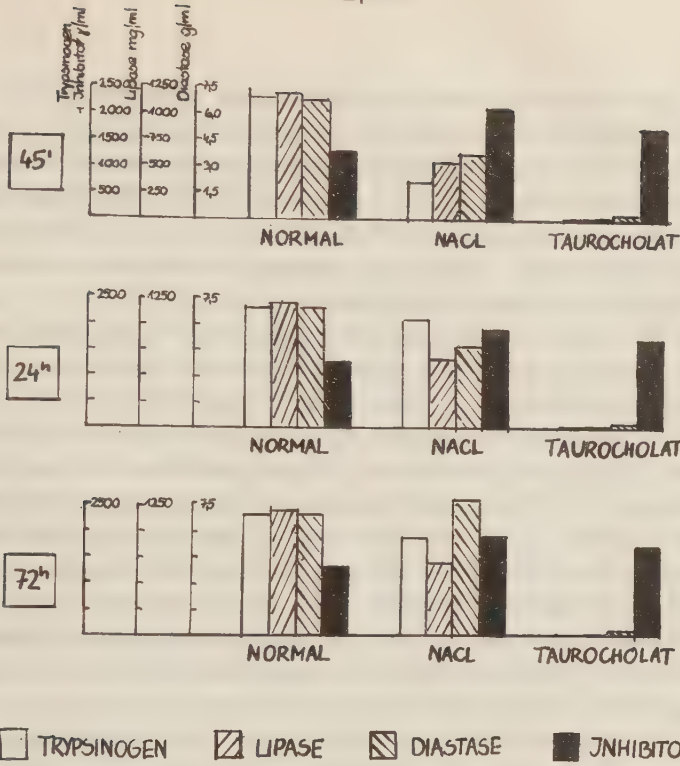
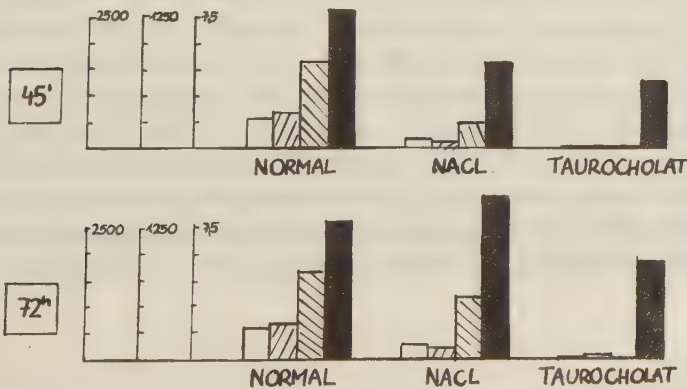


Abb.4 nach Cecekinreiz

Durchschnittsfermentwerte im Mischsaft nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis.

Abb.5 nach Sekretinreiz



andere alle Anzeichen stärkerer Schädigung mit beinahe vollkommenem Sistieren des Fermentflusses.

Der Trypsininhibitorgehalt (aus Abb.5) geht mit den anderen Fermenten nicht parallel. Es ist wohl bei den Na-Taurocholat-Tieren eine gewisse Verminderung bis ca auf die Hälfte des Normaldurchschnittswertes erfolgt, es wird jedoch immer noch Inhibitor ausgeschieden.

Der verbleibende Restinhibitorgehalt geht auch bei den Na-Taurocholat-Tieren nicht etwa nur auf den Inhibitorgehalt der Galle im Mischsaft zurück. Da die vergleichbaren Gallen (siehe Tabellarischer Anhang, Tab.D) im Durchschnitt nur 1090 gamma/ml Trypsininhibitor liefern, und sie im Mischsaft nur einen Anteil von ca 60% stellen, so kann von den vorhandenen 1305 gamma/ml maximal die Hälfte Inhibitor aus der Galle sein, der Rest wird von den 40% reinen Pankreassaftes dem Mischsaft zugeführt. Wir können also noch mit etwa 1600 - 1700 gamma/ml Trypsininhibitor im reinen Pankreassaft nach Na-Taurocholat-Injektion rechnen (gegenüber den 4000-5000 gamma/ml im reinen Pankreassaft der Normaltiere).

Die 24-Stunden-Werte zeigen bei den NaCl-Tieren eine weitgehende Erholung des Pankreas betreffs der Fermentausscheidung, während die Na-Taurocholat-Tiere weiterhin keine Fermentsekretion erkennen lassen. Nach 72 Stunden entsprechen die Enzymwerte der NaCl-Tiere wieder annähernd denen der Normaltiere. Die Lipasewerte sind allerdings noch nicht in ihren Normalbereich zurückgekehrt. Es manifestiert sich aber eine erhöhte Inhibitorausscheidung, vielleicht als Ausdruck einer gewissen Kompensationsreaktion gegenüber der ohne Zweifel vorhanden gewesenen Schädigung des Pankreas. Die Na-Taurocholat-Tiere zeigen auch hier noch keine Fermentausschüttung, die Inhibitorsekretion normalisiert sich langsam.

Fassen wir zusammen: die Injektion des Pankreas mit physiologischer Kochsalzlösung bewirkt eine vorübergehende Schädigung der Drüse, die sich in einem Absinken sämtlicher Verdauungsfermente einschließlich des Trypsininhibitors äußert; weitgehende Erholung der Drüse bereits nach 24 Stunden.

Die Injektion von 1%iger Na-Taurocholat-Lösung in die Pankreasgänge wird beantwortet mit einem völligen Sistieren der Trypsinogen-, Diastase- und Lipaseausscheidung. Der Trypsininhibitorgehalt sinkt bis ca auf die Hälfte des Normalwertes im Mischsaft ab. Die reine Flüssigkeitsausscheidung ist dabei nahezu in vollem Maße erhalten geblieben. Eine Erholung der Drüse betreffs der Fermentsekretion ist auch nach 72 Stunden noch nicht erfolgt.

Betrachten wir die übrigen Durchschnittswerte in Abb. 4 und 5, die wir bisher außer Acht ließen, so zeigt sich wiederum die deutlich schwächere Wirkung des Sekretins auf die ekbolische Pankreasfunktion. Besonders die Stimulierung der Trypsinogen- und der Lipaseausscheidung ist ja schon bei den Normaltieren wesentlich geringer, was im geschädigten Pankreas sich erwartungsgemäß nicht geändert hat. Das Sekretin ist nicht einmal imstande, bei den NaCl-Tieren, die auf unserem Schaubild nach 72 Stunden auf Cecekinreiz hin in den Fermentwerten als nahezu normalisiert imponierten, aus der sich erholenden Drüse auch nur annähernd normale Fermentmengen herauszuholen.

Der Vergleich der Trypsininhibitorwerte bringt eine Bestätigung unserer Theorie, wonach unsere Inhibitorbestimmung nach Cecekin primär unter dem hohen Trypsinogengehalt der Säfte leidet. Sobald nämlich der Trypsinogengehalt vermindert oder garnicht mehr nachweisbar ist, wie bei den Na-Taurocholat-Tieren, so wird Inhibitor nach Cecekin in Mengen nachweisbar, die sowohl bei den NaCl-Tieren wie auch den Na-Taurocholat-Tieren wesentlich über denen des Normaltieres liegen. Läßt man die Normaltiere außer Acht, so gehen die Inhibitorwerte nach Cecekin denen nach Sekretin parallel. Es fällt allerdings auf, daß bei den 45-Minuten-Tieren die Trypsininhibitorwerte nach Cecekin höher liegen, als nach Sekretin. Dies wirft die Frage auf, ob der Inhibitor vielleicht nicht ausschließlich der hydrokinetischen, sondern wenigstens zu einem Teil doch der ekbolischen Pankreasfunktion zuzurechnen ist, und daher durch Cecekin noch über den Sekretinwert hinaus sti-

muliert wird; eine andere Möglichkeit wäre, daß das Pankreozymin (im Cecekin) in der Ratte nicht ganz dieselbe stimulierende Wirkung zeigt wie im Menschen, sondern eventuell ebenso eine Stimulierung der hydrokinetischen Pankreasfunktion hervorruft. Dafür würde nun wieder die unverminderte Sekretmenge gegenüber Sekretinreiz sprechen. Es ist uns allerdings unmöglich, im Rahmen dieser Arbeit eine Klärung dieser Fragen herbeizuführen, zumal wir wegen der Unsicherheit der Trypsininhibitorbestimmung (siehe Methodik) leider nicht mit Gewißheit ausschließen können, daß die Höhe einzelner ermittelter Inhibitorwerte nicht der tatsächlich vorhandenen Menge entspricht. Diese Probleme bedürfen noch anhand einer geeigneteren Bestimmungsmethode der Klärung.

C. Fermentwerte in Homogenat und Blutserum:

1. im Homogenat: (siehe Tabelle 9). Wir sehen zunächst, daß

		Trypsinogen in gamma/Pankreas			Diastase in gr/Pankreas		
		Normal	NaCl	Tauro	Normal	NaCl	Tauro
45'	Cecekin	7400	8000	5200	110,67	-	-
	Sekretin	10400	9800	8000	167,33	198,47	266,47
24 ^h	Cecekin	7400	11600	10800	110,67	-	-
	Sekretin	10400	-	-	167,33	-	-
72 ^h	Cecekin	7400	4000	2400	110,67	86,35	37,25
	Sekretin	10400	4800	500	167,33	71,74	64,75

Tab.9 Durchschnittsfermentwerte der Homogenate nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis.

im Großen und Ganzen die Fermentwerte nach Sekretin denen auf Cecekinreiz hin parallel laufen, daß jedoch wegen der offenbar geringeren stimulierenden Wirkung des Sekretins, was sich bereits in den Pankreassaft-Fermenten darstellte, weniger Fermente ausgeschwemmt wurden und daher noch vermehrt im Pankreashomogenat nachweisbar sind. Des weiteren bemerken wir am Trypsinogengehalt, daß derjenige der NaCl-Tiere nach 45 Minuten nahezu gleichgeblieben ist, während bei den Na-Taurocholatl-Tieren eine deutliche Verminderung eingetreten ist. Nach Ablauf von 24 Stunden zeigen beide einen Anstieg des Trypsinogengehaltes, vielleicht als Ausdruck einer vorläufig noch gesteigerten Aktivierung der Fermentneubildung nach der Reizung und Schädigung der Drüse. 72 Stunden nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis scheint die Drüse besonders nach der Injektion von Na-Taurocholat weitgehend erschöpft und an Fermenten verarmt zu sein. Die Diastaseswerte zeigen nach 45 Minuten eine starke Erhöhung, besonders bei den Na-Taurocholat-Tieren, was bei den Trypsinogen-24-Stunden-Werten nur angedeutet war. Nach 72 Stunden ist auch bei den Diastaseswerten im Homogenat eine starke Verminderung bis auf ca 40% der Normalwerte eingetreten.

2. im Serum: (siehe Tabelle 10). Wir finden den für die akute Pankreatitis charakteristischen Fermentübertritt ins Blut ("Fermententgleisung" nach Katsch (26)), der sich in einem eklatanten Anstieg des Diastasespiegels bei den 45-Minuten-Tieren (bei den Na-Taurocholat-Tieren um ca 200%, bei den NaCl-Tieren nur um ca 70%) beweist. Auch nach 24 Stunden deutet sich noch eine Erhöhung des Diastasespiegels an, die jedoch nur anhand weniger Versuchstiere belegt ist. Während sich nach 72 Stunden die Diastaseswerte im Serum bei den NaCl-Tieren weitgehend normalisiert haben, sinken diese bei den Na-Taurocholat-Tieren erheblich unter den Normalwert ab. Der Trypsininhibitorgehalt vermindert sich im Laufe von 45 Minuten um ca 37% sowohl nach NaCl- wie auch nach Na-Taurocholat-Injektion; wir können annehmen, daß ein Übertritt aktiven Tryp-

		Trypsininhibitor in gamma/ml			Diastase in mg/ml		
		Normal	NaCl	Tauro	Normal	NaCl	Tauro
45'	Cecekin	1400	-	-	42,9	-	-
	Sekretin	1600	960	1040	36,1	56,9	114,1
24 ^h	Cecekin	1400	-	-	42,9	84,6	113,1
	Sekretin	1600	-	-	36,1	-	-
72 ^h	Cecekin	1400	1280	1480	42,9	37,0	24,9
	Sekretin	1600	1240	1440	36,1	25,8	19,0

Tab.10 Durchschnittsfermentwerte im Blutserum nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis.

sins ins Blut erfolgte, welches mittels des Inhibitors abgefangen wurde. Binnen 72 Stunden hat sich der Inhibitorspiegel im Serum noch nicht voll normalisiert, sowohl bei den NaCl-Tieren, wie auch bei den Na-Taurocholat-Tieren. Über diese Erscheinung läßt sich bei der großen Schwankungsbreite der einzelnen Werte (siehe auch tabellarischer Anhang, Tab. G und H) nichts Bindendes aussagen.

D i s k u s s i o n

Unsere Ergebnisse zeigen, daß das Pankreas eine Schädigung mit 0,6 ml in die Pankreasgänge injizierter Na-Taurocholatlösung (1%) mit einer eindeutigen Veränderung der exkretorischen Pankreassekretion beantwortet. Während nach 45 Minuten die reine Flüssigkeitsausscheidung nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigt zu sein scheint, liegt die Ausschüttung von Verdauungsfermenten oder ihren Vorstufen selbst nach Maximalstimulierung der Drüse vollkommen darnieder. Die Trypsininhibitorsekretion geht der Verdauungsfermentsekretion nicht parallel. Es dürfte noch Inhibitor ausgeschieden werden, jedoch in seiner Menge gegenüber dem Normaltier über die Hälfte vermindert. Wie oben bereits betont wurde, müssen wir allerdings die mangelhafte Nachweismethode in Rechnung setzen und diese Ergebnisse nur unter größten Vorbehalten betrachten.

Die Fermentwerte bei den NaCl-Tieren lassen erkennen, daß diese Veränderungen der exkretorischen Pankreasfunktion nicht allein Folge des Manipulierens am Pankreas sind, sondern hauptsächlich als Folge der Na-Taurocholateinwirkung anzusehen sind. Denn die NaCl-Tiere sind nach anfänglicher Beeinträchtigung ihrer Fermentsekretion nach 24 Stunden nahezu wieder erholt, während die Na-Taurocholat-Tiere auch nach 72 Stunden keine Zeichen einer Erholung zeigen.

Da nun die Fermente von den Acinuszellen des Pankreas gebildet und sezerniert werden (ekbolische Pankreasfunktion), der Pankreassaft als reine Flüssigkeit primär von den Gangepithelien der Schaltstücke abgeschieden wird (hydrokinetische Pankreasfunktion), so können wir nach unseren Versuchen, die ja einen begrenzten Gallereflux in das Pankreas reproduzieren sollen, auf eine Schädigung zunächst der Acinuszellen des Pankreas schließen. Erst eine höhere Konzentration des Na-Taurocholates oder eine größere Flüssigkeitsmenge zur Injektion dürfte auch eine Schädigung der Gangepithelien bewirken.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den Werten, die wir im Homogenat und Blutserum gewinnen konnten, gestattet uns einige weitere Bemerkungen zur Pathophysiologie des Pankreas bei der akuten Pankreatitis:

Es kommt auf die Injektion hin zur Ausbildung des fermenthaltigen "Zoepffelschen Ödems" (5), das aber nur durch die Druckerhöhung beim rein mechanischen Flüssigkeitsrückstau, die Doerr und Becker für die Ausbildung des Ödems verantwortlich machen, nicht allein bewirkt werden kann. Erstens dauert die Druckerhöhung in unseren Versuchen maximal eine Minute, und das Ödem bildet sich in der Folgezeit erst langsam aus, und zweitens ist bei den Na-Taurocholat-Tieren nach Injektion derselben Flüssigkeitsmenge das Ödem wesentlich stärker ausgebildet als nach NaCl-Injektion (Pankreasgewichte 45 Minuten nach Erzeugung der Pankreatitis: 2,71g nach Na-Taurocholat gegenüber 1,53g nach NaCl). Es muß also durch das Gallensalz zusätzlich zu einer Permeabilitätsstörung innerhalb des Pankreas gekommen sein.

Laut Becker (5) sollen in der Ödemflüssigkeit aktive Proteasen zu finden sein. Wir haben für aktives Trypsin bestenfalls Anhaltspunkte, da es das aktive Ferment sein muß, das beim Übertritt ins Blut (und das Ödem wird ja ins Blut resorbiert (5)) einen Abfall des Serum-inhibitor-gehaltes bewirkt. Ungeklärt ist allerdings nach wie vor, auf welchem Wege die Proteasenvorstufen in das aktive Ferment verwandelt werden. Es wäre immerhin denkbar, daß durch die Flüssigkeitsinjektion in die Pankreasgänge mit ihrer Drucksteigerung im Gewebe mikroskopische Zerreißungen stattfinden, bei denen Gewebscytokinase freigesetzt würde, die z.B. Trypsinogen zu Trypsin aktivieren könnte, welches seinerseits imstande ist, die anderen Proteasen zu aktivieren. Auf die Problematik, solche aktiven Fermente nun im Pankreashomogenat nachzuweisen, wurde bereits hingewiesen. Eventuell vorhandene aktive Proteasen dürften in diesem mechanisch zerstörten Organ bis zu unserem Nachweis, bis zu dem doch immer eine gewisse Zeit verstreicht, längst ihre spezifische, proteinspaltende Wirkung entfaltet haben

und sich so auf alle Fälle unserem Nachweis entziehen.

Vom Schicksal dieser aktiven Fermente im Zoepffelschen Ödem nun, wie Becker ausführt (5), hängt es ab, welchen Verlauf die Pankreasreizung nimmt. Treffen die Fermente ein irgendwie vorgeschädigtes Pankreasgewebe an, sei es durch eine mangelhafte Blutversorgung oder durch größere Zerreißungen, sei es durch eine Vorschädigung im Sinne unserer Behandlung mit Na-Taurocholat, so können die Fermente angreifen und so zu Nekrosen des Gewebes führen, in unserem leichten Falle nur zu einer Nekrose der Acinusepithelien. Erst wenn größere Gewebsbezirke vorgeschädigt sind mit nachfolgender Nekrotisierung, können wir von klinisch fassbarer akuter Pankreasnekrose sprechen. Hat das Gewebe jedoch noch genügend Widerstandskraft, welche das normale, gesunde Pankreasgewebe von Natur aus besitzt (offenbar ist die reine Flüssigkeitsinjektion von 0,6 ml physiologischer NaCl-Lösung noch keine genügende Schädigung), so werden die Fermente, ohne daß sie angreifen konnten, mit der Ödemflüssigkeit ins Blut resorbiert.

Dem Trypsininhibitor scheint bei diesen Vorgängen nur eine untergeordnete Rolle zuzukommen. Seine Funktion dürfte primär sein, eine vorzeitige Aktivierung des Trypsinogens innerhalb des Pankreasgangsystems zu verhindern und so eine Verdauung der Drüse vom Pankreasgang her zu unterbinden. Einem solchen Aktivierungsgeschehen, wie es bei der Ausbildung des glasigen Ödems zustande kommt, steht er offenbar machtlos gegenüber. Falls diese Aktivierung von Trypsinogen wirklich durch Gewebscytokinasen erfolgt, so ist es nicht ausgeschlossen, daß den Cytokinasen dieselbe Eigenschaft wie der Entero-kinase zukommt und die hemmende Wirkung des Trypsininhibitors auf Trypsin ihrerseits ausschalten, also das Trypsin schützen.

Während die NaCl-Tiere, wie gesagt, nach einer momentanen Irritation ihrer Pankreasfunktion durch den vorgenommenen Eingriff sich binnen 24 Stunden wieder einigermaßen erholen konnten, bleibt bei den mit Na-Taurocholat geschädigten Tieren selbst nach Ablauf von 72 Stunden die Fermentsekretion trotz Maximalstimulierung aus. Es erfolgt natürlich auch keine Neu-

synthetisierung von Pankreasfermenten in den wahrscheinlich nekrotischen oder zumindest schwer lädierten Acinuszellen mehr, was sich in unseren Homogenatfermentwerten äußert: Nachdem die vorhandenen Fermente entweder verbraucht oder resorbiert worden sind, imponiert nach 72 Stunden eine ausgesprochene Verarmung der Drüse an ebendiesen Fermenten; auch die Serumdiastase, die ihren Nachschub hauptsächlich aus dem Pankreas bezieht, sinkt vorübergehend ab. Die anfängliche starke Erhöhung der Serum fermentwerte besonders nach Na-Taurocholat ist leicht zu erklären: Fermenthaltiger Pankreassaft wird natürlich nicht nur in das Interstitium der Drüse abgepreßt (Ödem), sondern ebenso in die Blutbahn (Katsch (26)). Die auch nach 24 Stunden feststellbare Erhöhung der Serumdiastase dürfte Ausdruck der Ödemresorption sein.

Der nach 45 Minuten nachweisbare Anstieg des Diastasegehaltes im Homogenat ist allerdings nur ein scheinbarer. Da keine Fermentausscheidung in den Darm mehr erfolgt, sind die ursprünglich vorhandenen Fermentmengen offensichtlich im Pankreas (Ödem) zurückgehalten worden und ebendort vermehrt nachweisbar. Der gleichzeitig imponierende Abfall des Trypsinogengehaltes spricht unserer Theorie gemäß wiederum für einen Verbrauch desselben als aktives Trypsin bei der Ausbildung der Pankreasschädigung (Nekrose der Acinusepithelien).

Wie sich zeigt, läßt sich im Vergleich zwischen Pankreassaft, Homogenaten und Blutserum nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis am Versuchstier doch ein ganz abgerundetes Bild der Pathogenese dieser Erkrankung entwerfen, nachdem wir die Ursache, nämlich einen Gallereflux, den wir hier stilisiert nachahmten, als gegeben voraussetzten. Dies Vorgehen ist natürlich keineswegs geeignet, einen solchen Gallereflux nun als die tatsächliche Ursache der akuten Pankreatitis bzw. Pankreasnekrose beim Menschen zu beweisen; da jedoch die Möglichkeit eines Gallerefluxes in das Pankreas absolut besteht (auf einen Zusammenhang zwischen Gallenstein im distalen Teil eines gemeinsamen Endstückes des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus, bzw einer Stenose der Papilla Vateri und

akuter Pankreatitis wurde von zahlreichen Pathologen hingewiesen), erschien es uns sinnvoll, die Bedeutung dieser Möglichkeit anhand unserer Untersuchungen über die eventuelle Pathogenese wiederum vor Augen zu führen.

Wir sind uns im Klaren, daß es sich allerdings doch wohl um ein wesentlich komplexeres Krankheitsgeschehen handelt, als es aus dieser Pathogenesetheorie hervorgeht. Unberücksichtigt sind alle konstitutionellen Faktoren geblieben, die ohne Zweifel erst das Pankreas in den Zustand versetzen müssen, in dem ein Gallereflux als mögliches auslösendes Moment solch massive Schädigungen bewirken kann (Ca-Haushalt, Gefäßschädigungen etc.).

Auch auf alle Auswirkungen der Pankreatitis, die nicht das Pankreas unmittelbar betreffen (z.B. Kreislaufkollaps infolge des Übertrittes aktiven Kallikreins aus dem Pankreas in die Blutbahn, bzw. Aktivierung von Kallikreinogen zu Kallikrein durch aktives Trypsin (34)) konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Es wird noch vieler Studien bedürfen, unsere obigen Theorien zu erhärten, bzw. zu ergänzen, um schließlich zu einem umfassenden Gesamtbild dieser gefährlichen Krankheit zu gelangen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Arbeit befaßt sich hauptsächlich mit Untersuchungen der Pankreassaft- und Pankreasfermentsekretion der Ratte nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis (Vergleich von Normaltieren, Versuchstieren, welchen NaCl-Lösung (0,9%) in den Ductus pancreaticus injiziert wurde, und Tieren, welchen Na-Taurocholat-Lösung (1%) in den Ductus pancreaticus injiziert wurde). Stimulierung der Drüse mittels Cecekin und Sekretin. Ferner wurden Fermentuntersuchungen im Pankreashomogenat und im Blutserum der entsprechenden Versuchstiere durchgeführt. Die Ergebnisse sind folgende:

1. Die Pankreassaftmenge (normal ca 40-50 % reiner Pankreassaft im Mischsaft) scheint nach Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis nahezu vollständig erhalten geblieben zu sein.
2. Bereits 45 Minuten nach Na-Taurocholat-Injektion war weder aktives Trypsin, noch Trypsinogen, Lipase oder Diastase im Pankreassekret nachweisbar. Binnen 72 Stunden keine Erholung der Drüse.
3. Der Trypsininhibitorgehalt des Pankreassaftes sinkt nach Na-Taurocholat-Injektion nur um ca die Hälfte ab. Binnen 72 Stunden ebenfalls keine Erholung. Die Ergebnisse sind allerdings wegen der mangelhaften Nachweismethode des Trypsininhibitors mit Vorbehalt zu betrachten.
4. "NaCl-Tiere" zeigen nach 45 Minuten ebenfalls einen Abfall der Verdauungsfermentausschüttung, allerdings einen wesentlich geringgradigeren als die "Na-Taurocholat-Tiere". Weitgehende Erholung der Drüse bereits nach 24 Stunden.
5. Wir schließen auf Grund dieser Ergebnisse auf eine Schädigung (Nekrose) der fermentsezernierenden Acinuszellen.

des Pankreas durch Na-Taurocholat, während das injizierte NaCl nur eine momentane Irritation der Pankreasfunktion bewirkt. Die Gängepithelien der Schaltstücke, die die Flüssigkeitsmenge und einen Teil des Inhibitors bereitstellen, bleiben weitgehendst funktionsfähig.

6. Der von Dreiling und Janowitz (11) herausgestellte Unterschied der Pankreozymin- und der Sekretinwirkung auf die exkretorische Pankreasfunktion des Menschen konnte für die Fermentausscheidung auch für die Ratte bestätigt werden.
7. Im Pankreashomogenat war erst 72 Stunden nach Erzeugung der Pankreatitis eine markante Veränderung im Sinne einer Verarmung der Drüse an Fermenten festzustellen.
8. Im Blutserum war die von Katsch (26) beschriebene Fermententgleisung (Diastase) bei der akuten Pankreatitis nachzuweisen. Ein Abfall des Trypsininhibitorgehaltes deutet auf einen Übertritt aktiven Trypsins in die Blutbahn hin.
9. Es wurde im Vergleich der Ergebnisse von Pankreassekret, Pankreashomogenat und Blutserum der Versuch unternommen, in einer Gesamtschau eine Darstellung der Pathogenese der akuten Pankreatitis zu entwerfen.

T a b e l l a r i s c h e r A n h a n g

Tabelle A: Mischsäfte von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.
Fermente, Trypsininhibitor und Bilirubin nach Cecekin

Nr.	Trypsinogen in gamma/ml	Tr.inhibitor in gamma/ml	Bilirubin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml	Nr.	Trypsinogen in gamma/ml	Tr.inhibitor in gamma/ml	Bilirubin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml
Normaltiere						NaCl					45'
36	960	-	-	5,8	1350	26	930	-	-	8,4	1040
40	1600	-	-	6,0	1200	35	50	-	-	2,0	90
97	3920	0A	3,7	7,8	1360	100	-	-	-	0,5	5
98	3280	1230	2,1	7,4	1140	101	100	1870	6,3	0,9	0
105	1000	2720	4,2	7,5	1000	104	1920	1700	5,7	6,6	940
110	2820	1240	6,2	5,8	(1215)	108	1720	2710	5,2	6,5	1500
115	2000	1100	5,2	6,5	2280	109	1440	3200	14,6	6,8	1450
120	1880	1640	6,3	7,0	1520	114	180	1970	8,4	2,0	210
127	3400	0A	7,3	3,8	1120	116	380	1940	10,5	3,2	270
132	2180	1640	5,3	4,9	2000	117	300	1820	8,4	2,7	250
137	2460	930	4,8	7,2	-	M W	780	2173	8,5	4,0	576
144	1980	2240	10,0	5,8	720	Na-Taurocholat					45'
151	2600	1270	9,4	8,1	900	34	0	-	-	0	0
158	2000	2710	25,2	8,4	560	102	(60)	2000	3,1	0,4	0
169	2960	1320	4,7	7,6	1130	103	100	2240	9,7	0,7	15
197	2820	580	5,2	8,2	1040	106	0	2310	-	0,2	20
M W	2366	1330	7,1	6,7	1236	107	0	2750	5,8	1,2	90
MW = Mittelwert A = Aktivierung über die vorgelegte Trypsinmenge hinaus. (siehe Text).						111	0	-	-	0,1	50
						112	(20)	1450	8,9	0	25
						113	0	1530	17,3	0	0
						118	0	620	8,8	0,2	50
						119	0	-	-	-	-
						M W	18	1843	8,9	0,3	28

Tabelle A: Fortsetzung

Nr.	Trypsi- nogen in gamma/ml	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml	Nr.	Trypsi- nogen in gamma/ml	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml
NaCl 24 ^h						Na-Taurocholat 24 ^h					
121	1500	2560	9,4	2,5	770	124	0	1900	8,4	0,1	0
122	2840	2280	13,6	3,7	750	125	0	1200	7,3	0	0
123	2880	1960	8,8	3,6	1160	126	(60)	1780	13,6	0	0
130	1700	2110	5,8	2,9	270	128	0	1850	5,3	0	0
131	1020	2220	3,7	2,4	170	129	0	1660	16,3	0	0
133	2340	710	6,4	6,6	-	135	(40)	1940	5,2	0,25	-
134	1560	1790	4,8	5,2	-	136	(40)	1530	5,8	0,3	-
141	3040	1500	7,4	6,6	900	138	0	1630	10,0	0	50
142	2260	2530	6,8	5,8	700	139	0	1800	10,4	1,2	40
143	2120	2280	9,4	7,2	800	140	(80)	1860	8,8	1,5	70
M W	2090	1994	7,7	4,6	688	M W	22	1715	9,1	0,34	16
NaCl 72 ^h						Na-Taurocholat 72 ^h					
148	1840	890	8,9	8,4	800	145	0	1230	5,2	0,25	0
149	2700	1050	5,8	8,1	1200	146	(40)	2080	6,8	0	10
150	1760	2090	10,0	8,0	570	147	0	1890	5,2	0	0
155	2760	0	7,3	8,0	710	152	0	1540	6,3	0,4	10
156	2080	1430	9,4	7,6	750	153	0	1290	10,5	0,2	0
157	2080	2370	24,2	7,8	510	154	0	1940	11,5	0,7	0
167	2760	2620	5,8	8,0	1100	166	0	1350	3,7	0	0
168	940	3950	7,3	6,2	490	192	0	3150	-	1,5	10
195	940	2520	6,2	7,6	510	193	0	1510	6,2	0,8	0
198	2100	2440	3,6	8,6	680	194	0	1600	6,2	0,2	0
M W	1996	1936	8,8	7,9	733	M W	0	1758	6,9	0,4	0,3

abelle B: Mischsäfte von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.

Fermente, Trypsininhibitor und Bilirubin nach Sekretin

Nr.	Trypsi- nogen in gamma/ml	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml	Nr.	Trypsi- nogen in gamma/ml	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml
Normaltiere						NaCl					45'
70	800	2560	-	-	-	10	450	1040	-	-	-
73	740	3470	-	6,6	210	163	40	1630	0,2	0,2	50
74	420	1820	-	4,7	120	164	380	2850	6,3	4,3	125
76	1140	2600	-	6,0	820	172	300	2720	18,4	4,0	130
77	920	2600	-	5,8	480	173	200	2700	23,0	4,0	0
84	570	2300	-	4,7	740	174	20	910	21,4	0,1	10
89	140	1680	7,0	2,5	80	182	40	1540	11,6	1,0	0
92	220	2000	15,3	4,1	240	183	20	1400	17,8	0	0
93	400	2570	3,8	4,8	650	188	20	690	-	0,4	0
94	260	2190	14,6	3,6	100	190	0	400	-	0,1	0
165	380	2980	7,3	6,6	490	M W	147	1649	16,4	1,5	35
184	180	2500	6,2	3,2	50	Na-Taurocholat					45'
191	280	1860	-	5,6	350	159	0	1460	14,7	0,2	0
179	380	2850	-	3,7	170	160	0	1380	6,3	0	0
204	1500	3850	-	7,0	380	161	0	1490	13,6	0	0
211	420	3500	9,4	5,0	150	170	0	1800	5,2	0	0
218	140	2630	7,4	2,8	90	171	0	1570	18,4	0	0
M W	523	2586	8,9	4,8	320	180	0	1380	11,6	0	0
						181	0	1950	13,6	0	0
						185	0	710	10,0	0	0
						186	0	740	10,0	0	0
						187	0	570	10,4	0	0
						M W	0	1305	11,4	0	0

Tabelle B: Fortsetzung

Nr.	Trypsi- nogen in gamma/ml	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml	Nr.	Trypsi- nogen in gamma/ml	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Diastase in g/ml	Lipase in mg/ml
NaCl 72 ^h						Na-Taurocholat 72 ^h					
178	260	3100	7,4	2,6	110	175	0	2000	4,2	0,1	60
201	260	3400	5,2	5,0	80	176	0	1750	12,6	0	0
202	500	4150	10,4	5,6	220	177	0	1710	9,4	0	0
203	1020	4100	6,2	7,6	370	199	0	2050	7,4	0	0
208	510	2850	7,3	5,2	195	200	40	2640	4,2	0,1	0
209	180	3640	4,2	2,2	20	205	0	2480	5,2	0	10
210	420	3440	7,4	5,0	110	207	0	2600	4,2	0	0
214	100	2430	4,2	1,9	0	212	0	770	9,4	0	0
215	40	2770	4,2	2,0	50	213	0	910	7,4	0	25
216	60	2180	4,2	0,9	25	M W	0	1879	7,1	0	10
217	120	2520	-	1,7	30						
M W	273	3144	6,3	3,3	95						

Tabelle C: Gallen von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.
Inhibitor und Bilirubin nach Cecekin.

Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %
97	1500	14,7	111	1550	18,9	124	800	11,5
98	1660	8,8	112	1400	18,9	125	300	7,8
99	1900	14,7	113	1500	23,0	126	-	26,2
101	1510	12,0	114	1300	19,3	127	-	16,8
102	1310	7,6	115	2000	7,3	128	1060	8,9
103	1410	22,6	116	760	15,7	129	970	23,6
105	1400	9,4	117	670	12,0	131	1200	11,0
107	1910	9,4	120	870	14,2	132	1630	12,6
109	-	12,6	121	2370	17,8	133	510	12,6
110	1880	5,8	123	1170	13,0	135	1310	11,8

Tabelle C: Fortsetzung

Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %
137	2430	14,1	147	1110	10,5	169	1650	12,0
139	1370	24,2	150	1000	13,1	193	830	11,6
140	1260	14,0	152	1230	15,7	194	1460	11,6
142	1870	13,0	153	1460	14,7	195	1200	17,8
143	1570	15,2	166	1570	7,9	197	630	5,2
145	950	9,4	167	1140	11,5	198	2200	4,2
146	1020	13,1	168	1000	19,4	M W	1360	12,6

Tabelle D: Gallen von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.
Inhibitor und Bilirubin nach Sekretin

Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %	Nr.	Tr.inhi- bitor in gamma/ml	Biliru- bin in mg %
75	2070	-	174	700	52,4	202	2300	14,6
78	1350	-	175	1900	10,4	203	1490	7,4
83	1370	-	176	1600	25,2	205	2100	10,4
88	1080	-	177	1350	10,4	207	2450	7,4
89	1250	17,0	178	1850	16,8	208	2450	12,6
92	930	20,0	180	1020	22,0	209	1380	7,4
94	1260	14,6	181	1140	17,8	210	1960	12,6
159	1000	26,2	182	1150	16,8	211	2550	14,6
160	1430	10,5	183	1280	24,0	212	830	21,0
161	1410	19,9	184	1260	17,8	213	930	15,8
164	1360	8,4	185	510	16,0	214	1070	12,6
165	1200	19,9	186	510	18,4	215	770	8,4
170	1730	10,4	187	400	20,0	216	1450	18,8
171	1750	30,4	199	-	10,4	218	1230	15,8
172	1600	35,0	200	2050	11,6	M W	1403	16,9
173	990	27,2	201	1660	10,4			

Tabelle E: Homogenate von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.
Pankreasgewichte, Trypsinogen und Diastase nach Gecekin

Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/Pan- kreas	Diastase in g/Pan- kreas	Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/Pan- kreas	Diastase in g/Pan- kreas
Normaltiere				NaCl			
33	-	7000	-	35	-	9400	-
36	-	9600	-	101	1,26	7600	-
105	1,20	6600	-	104	1,45	6800	-
110	1,57	10000	-	108	1,20	7000	-
115	1,22	5000	-	109	1,47	7400	-
120	1,20	7800	-	114	1,78	7800	-
127	1,42	6800	-	116	1,93	10000	-
132	1,30	8400	-	117	1,63	7400	-
137	0,83	5200	-	M W	1,53	8000	-
144	1,08	9600	-	Na-Taurocholat			
151	1,53	8800	-	45'			
158	0,80	7000	64,5	34	-	8400	-
169	1,22	6200	171,5	102	3,05	3800	-
197	1,76	6800	96,0	103	2,26	5800	-
M W	1,26	7400	110,67	106	3,48	9400	-
				107	3,35	5800	-
				111	1,74	4800	-
				112	2,67	2200	-
				113	3,51	2000	-
				118	2,71	6200	-
				119	1,58	5200	-
				M W	2,71	5200	-

Tabelle E: Fortsetzung

Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/Pan- kreas	Diastase in g/Pan- kreas	Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/Pan- kreas	Diastase in g/Pan- kreas
NaCl			24 ^h	Na-Taurocholat			24 ^h
121	2,21	15200	-	124	2,23	12800	-
122	1,45	11800	-	125	1,86	10400	-
123	1,75	10200	-	126	1,21	8000	-
130	1,67	12600	-	128	1,55	12600	-
131	1,69	11000	-	129	1,53	7000	-
133	1,11	5200	-	135	1,77	13200	-
134	0,96	10400	-	136	0,93	9000	-
141	1,59	15000	-	138	2,42	19800	-
142	1,37	13400	-	139	1,28	9400	-
143	1,84	11600	-	140	1,64	5200	-
M W	1,56	11600	-	M W	1,64	10800	-
NaCl			72 ^h	Na-Taurocholat			72 ^h
148	1,57	5600	-	145	1,57	2600	-
149	1,08	4800	-	146	1,36	3600	-
150	1,18	4000	-	147	1,16	4200	-
155	1,32	7000	78,6	152	0,89	3000	71,6
156	1,19	6000	78,6	153	0,93	2800	31,0
157	1,28	5800	75,7	154	1,29	2200	35,4
167	1,25	1600	212,3	166	1,34	1600	28,6
168	1,21	1200	43,5	192	1,49	2000	61,1
195	1,64	800	37,4	193	1,23	800	23,0
198	1,35	3600	78,4	194	1,55	400	9,9
M W	1,31	4000	86,35	M W	1,28	2400	37,25

Tabelle F: Homogenate von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.
Pankreasgewichte, Trypsinogen und Diastase nach Sekretin.

Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/Pan- kreas	Diastase in g/Pan- kreas	Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/Pan- kreas	Diastase in g/Pan- kreas
Normaltiere				NaCl			45'
27	-	12000	-	25	-	7800	-
28	-	12600	-	26	-	8800	-
60	1,14	15800	-	163	1,67	6800	295,0
61	1,21	14600	-	164	1,29	7000	274,4
62	1,09	11400	-	172	1,11	8000	153,0
63	1,13	9000	-	173	1,61	14400	204,2
165	1,50	9600	352,8	174	1,27	16200	181,1
179	1,38	7600	158,7	182	1,96	11200	-
184	1,38	8600	-	183	1,82	11000	-
191	1,24	5800	181,4	188	1,62	8600	175,7
204	0,89	6800	64,6	190	1,11	8400	105,9
211	1,51	10600	123,2	M W	1,50	9800	198,47
218	1,46	10800	123,2	Na-Taurocholat			45'
M W	1,27	10400	167,33	29	-	7800	-
				159	2,70	8400	288,0
				160	2,74	8400	358,6
				161	2,24	7400	352,5
				170	3,24	11400	459,1
				171	2,22	8400	167,7
				180	1,96	7200	-
				181	2,31	10000	-
				185	2,28	7000	183,4
				186	2,16	5800	104,6
				187	2,39	8600	217,9
				M W	2,42	8000	266,47

Tabelle F: Fortsetzung

Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/pan- kreas	Diastase in g/pan- kreas	Nr.	Pankreas- gewicht in gr	Trypsino- gen in gamma/pan- kreas	Diastase in g/pan- kreas
NaCl			72 ^h	Na-Taurocholat			72 ^h
178	2,00	5800	104,6	175	1,34	1000	202,2
201	0,81	2600	56,6	176	1,66	2200	94,1
202	1,25	6800	98,6	177	1,12	1200	39,0
203	1,27	4400	74,9	199	1,13	1600	36,8
208	1,23	3200	40,0	200	1,50	800	19,5
209	2,02	5000	54,4	205	1,47	1000	32,3
210	1,63	6600	68,2	207	1,80	200	19,0
214	1,67	3800	65,9	212	1,53	200	105,3
215	1,58	3800	101,8	213	0,91	0	34,6
216	1,08	3400	59,5				
217	0,97	3200	64,6				
M W	1,41	4800	71,74	M W	1,38	1000	64,75

Tabelle G: Serum von Normalratten, NaCl- und
Na-Taurocholat-Tieren.
Diastase und Trypsininhibitor nach Cecekin.

Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml	Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml
Normaltiere			NaCl		24 ^h
33	-	1840	142	67,2	-
47	-	1080	143	102,0	-
48	-	1360	M W	84,6	-
49	-	1480	Na-Taurocholat		24 ^h
51	-	1120	138	118,2	-
120	-	1080	139	122,2	-
144	45,4	-	140	98,8	-
151	33,2	-	M W	113,1	-
158	55,2	-			
169	37,9	1880			
197	-	1360			
M W	42,9	1400			

Tabelle G: Fortsetzung

Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml	Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml
NaCl 72 ^h			Na-Taurocholat 72 ^h		
148	27,8	-	145	13,4	-
150	31,4	-	146	12,0	-
156	51,4	-	147	13,4	-
157	67,2	-	153	26,4	-
167	24,7	1680	166	24,3	1600
168	25,1	1800	192	39,0	960
195	68,2	1400	193	39,8	1280
198	78,0	1040	194	30,8	1320
M W	36,9	1480	M W	24,9	1280

Tabelle H: Serum von Normalratten, NaCl- und Na-Taurocholat-Tieren.
Diastase und Trypsininhibitor nach Sekretin.

Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml
Normaltiere		
43	-	1440
44	-	1800
45	-	1800
60	-	1640
165	48,0	-
179	26,8	1800
184	31,8	1240
191	39,8	-
204	34,0	1560
211	36,4	1960
218	-	1280
M W	36,1	1600

Tabelle H: Fortsetzung

Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml	Nr.	Diastase in mg/ml	Inhibitor gamma/ml
NaCl 45'			Na-Taurocholat 45'		
163	62,4	-	159	154,0	-
164	53,2	-	160	118,6	-
172	45,8	-	161	157,0	-
173	51,4	-	170	104,6	-
174	58,4	-	171	70,0	-
182	44,0	1120	180	58,8	920
183	56,8	960	181	67,6	1120
188	67,6	800	185	154,0	1240
190	72,8	-	186	119,6	920
			187	137,0	1080
M W	56,9	960	M W	114,1	1040
NaCl 72 ^h			Na-Taurocholat 72 ^h		
178	25,8	1400	175	14,0	1280
201	41,6	1160	176	19,4	1400
202	80,0	1360	177	18,6	1240
203	20,4	800	199	22,0	-
208	22,6	1240	200	26,8	1080
209	27,6	1880	205	28,6	1980
210	32,2	1720	207	25,0	1720
214	7,8	1400	212	9,4	1680
215	9,4	960	213	6,8	1280
216	9,0	1040			
217	7,8	840			
M W	25,8	1240	M W	19,0	1320

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BAYLISS W.M., STARLING E.H.
J. Physiol. (London) 28/1902 325
2. BRATTON A.C.C., MARSHALL E.K.
J. Biol. chem. 128/1939 537
3. BECKER V. Gastroenterologia (Basel) 94/1960 65
4. Internist 2/1961 366
5. Dtsch. med. Wschr. 89/1964 671
6. BECKER V., DOERR W.
Therap. Berichte 33/3/1961
7. BECKER V., WILDE W.
Klin. Wschr. 41/1963 73-75
8. DEBRAY Ch., DELATOUR J., VAILLE Ch., ROZE Cl.,
SOUCHARD M. J. physiolog. (Paris) 54/1962 459-499
9. DESNUELLE P., REBOUD J.P., BEN ABDELJLIL A.
in "The exocrine Pancreas" (Ciba foundation Symposium) Churchill-Verl. London 1962 90-107
10. DOERR W. Langenbecks' Arch. klin Chir.
292/1959 552
11. DREILING D.A., JANOWITZ H.D.
in "The exocrine Pancreas" (Ciba foundation Symposium) Churchill-Verl. London 1962 225-252

12. FORELL M.M. Arch. Klin. Chir. 292/1959 610
13. Dtsch. med. Wschr. 86/1961 981
14. Pharmakotherapie 1/1963 241-248
15. FORELL M.M., DOBOVICNIK W.
klin. Wschr. 31/1957 1018
16. klin. Wschr. 39/1961 47-51
17. in "Erkrankungen d. exkretorischen Pan-
kreas" (Europ. Pankreassympoision Erlan-
gen) Schattauer-Verl. Stuttgart
1964 331-335
18. FORELL M.M., DOBOVICNIK W., GÜLDEL L.
Z. ges. exp. Med. 132/1960 399-412
19. FORELL M.M., GENEWEIN R., WERLE E.
Z. ges. exp. Med. 125/1955 532
20. FORELL M.M., STAHLHEBER H.
klin. Wschr. 42/1964 321-326
21. FREY E.K., KRAUT H., WERLE E.
"Kallikrein" Enke-Verl. Stuttgart 1950
22. HARPER A.A., RAPER H.S.
J. Physiol. (London) 102/1943 115
23. HEINKEL K. Klin. Wschr. 31/1953 815
24. HENNING N., HEINKEL K.
Klin. Wschr. 30/1952 564

25. JENDRASSIK L., CLEGHORN R.A.
Biochem. Z. 289/1936 1
26. KATSCH G. Handbuch d. Inn. Medizin Bd.3 Berlin-
Göttingen-Heidelberg Springer-Verl.1953
27. SCHÖN H., HEINKEL K., HENNING N.
Klin. Wschr. 41/1963 612-615
28. SCHÖN H., HENNING N.
Klin. Wschr. 41/1963 201
29. SCHÖN H., RÄSSLER B., HENNING N.
Klin. Wschr. 39/1961 217-222
30. SOMOGYI M. J. biol. chem. 125/1938 399
31. TRAUTSCHOLD J., WERLE E., HAENDLE H., SEBENING H.
in "Erkrankungen des exkretorischen
Pankreas" (Europ. Pankreassympo-
sion Erlangen) Schattauer-Verl. Stuttgart
1964
32. WERLE E., APPEL W.
Naturwissensch. 45/1958 60
33. WERLE E., APPEL W., HAPP E.
Z.f. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch.
10/1959 127-136
34. WERLE E., FORELL M.M., MAIER L.
Arch. exp. Path. u. Pharm. 225/1955 369
35. WERLE E., KAUFMANN-BOETSCH B.
Hoppe-Seyler's Z, physiol. Chem.
319/1960 52-53

36. WERLE E., MATIER L., LÖFFLER H.
 Biochem. Zschr. 321/1952 372

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. M. M. Forell für die Überlassung des Themas sowie für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation meinen besonderen Dank auszusprechen.

Ebenso sei Herrn Professor Dr. Dr. G. Bodechtel für die Übernahme des Koreferates gedankt.

Nicht zuletzt gilt mein Dank jedoch den Damen des Labors, Fräulein Frost, Fräulein Grohrock, und Frau Kindlinger, die durch ihre Mitwirkung Versuche in diesem Umfange erst ermöglichten.

Lebenslauf

Am 24.7.1940 wurde ich, Rainer Georg Niemann, als Viertes von vier Kindern des Facharztes f. inn. Krankheiten Dr. med. Paul Josef Niemann und seiner Ehefrau Gertrude Martha Niemann, geborene von Lachner in Lindau/Bodensee geboren. Dort verbrachte ich auch mit nur kurzen Unterbrechungen meine Kindheit und trat im Herbst 1946 in die Volksschule Lindau-Altstadt ein, die ich vier Jahre lang besuchte. Im September 1950 wechselte ich auf den gymnasialen Teil der Oberrealschule mit Gymnasium, Lindau, über. Nach Ablauf von neun Jahren schloß ich dort im Juli 1959 meine Schulzeit mit dem Abitur ab. Mit dem Wintersemester 1959/60 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, wo ich nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche und nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung planmäßig ablegte. Auch die klinischen Semester verbrachte ich in München und unterzog mich hier nach insgesamt elf Semestern vom März bis Juni 1965 dem medizinischen Staatsexamen, mit dem ich mein Studium beendete.

